IMIDAZOQUINOLINES

Publication number: JP53050197 (A)

Also published as:

Publication date:

1978-05-08

Inventor(s):

B JP60016438 (B) NAKA YOUICHI; OKUMOTO TAKEKI; HOSOYA SHINKOU; YUKI [A] JP1292402 (C)

HIROSHI +

Applicant(s):

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL +

Classification:

- international:

A61K31/47; A61P31/04; A61P35/00; A61P35/02; C07D471/04; A61K31/47; A61P31/00; A61P35/00; C07D471/00; (IPC1-

7): A61K31/47; C07D471/04

- European:

Application number: JP19760123626 19761014 Priority number(s): JP19760123626 19761014

Abstract of JP 53050197 (A)

PURPOSE: Imidazoquinoline derivatives of formula I [R<1> and R<2> are H, lower alkyl or aralkyl; R<3> is H, alkyl, lower alkenyl, lower alkoxyalkyl, aralkyl, etc.; Z is OH, hydroxyamino or -OR<4>(R<4> is lower alkyl, lower alkenyl, aryl, etc.)] and their pharmacological acceptable salts, e.g. 1, 3-dimethyl-1, 2, 5, 8tetrahydro-2, 8dioxoimidazo [4,5-g] quinoline-7-carboxylic acid ethylester.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

19日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭53—50197

⑤Int. Cl.² C 07 D 471/04 //	識別記号	砂日本分類 16 E 622	庁内整理番号 6736—44	63公開 昭和	和53年(1978) 5月8日
A 61 K 31/47	ADU	30 G 133.32		発明の数	1
	ADZ	30 H 52	5727—44	審査請求	未請求
(C 07 D 471/04		30 H 612	5727—44		
C 07 D 221/00		•			(全15頁)
C 07 D 235/00)				٠. :	

匈イミダゾキノリン誘導体

願 昭51—123626

20出 願 昭51(1976)10月14日

⑩発 明 者 中洋一

②特

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

同 奥本武城

東京都新宿区高田馬場 4 -31-

9 アトマ・ホーン501号

⑩発 明 者 細谷真弘

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

同 湯木弘

中津市大字湯屋297番地

⑪出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町3丁目35番地

個代 理 人 弁理士 高宮城勝

明 韻 會

1. 発明の名称

イミダブヤノリン誘導体

2 特許勝次の範囲

で表わされるイミダゾキノリン誘導体をよびその

医薬的に許容しりる塩。

上記式中の各配号の定義は、次の通りである。
R 1 , R 2 はそれぞれ水漿原子、低級アルキル基を示す。

 R^{3} K 水 素原子、アルキル基、低級アルケェル系、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または $-(CB_{2})_{B}$ $(CB_{2})_{B}$ $(DE)_{CB_{2}}$ $(DE)_{CB_{2}}$ (DE)

る基を示す。

·Zは水礫基、ヒドロキシアミノ基または — OR4

基[R4は低級アルキル基、低級アルケニル基、

低級アルコキシアルキル基、アリール基、アラル

キル基または-(CH₂)n (CH₂)n (=は)

~5の整数を、1は0または1~4の整数を示力。)

で表わされる基を示す。〕

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

て表わされるイミダゾキノリン爵導体またはその

医薬的化許容しりる塩化質する。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

P.1 ,R.2 はそれぞれ水乗原子、亜級アルキル

基またはアタルキル基を示す。

 R^3 は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基を たは $-(CH_2)_H$ ($Bt_1\sim 5$ の整数を、 nt_0 または $1\sim 4$ の整数を示す。)で表わされる基を示す。

2 仕水穀基、ヒドロキンプミノ基または一 OR 4 基[R 4 は低級アルキル基、低級アルケニル基、 低級アルコキ: アルキル基、アリール基、アラル キル基または一(CH2)n (CH2)m (ロは1~ 5 の整数を、 1 は 0 または 1~ 4 の整数を示す。) で表わされる基を示す。 Jを示す。

上記各定義中、任敬アルキルはノチル、エチル・ プロピル、イソプロピル、プチルまたはイソプチ ルなどを、アルキル基はさらに 2 - エチルヘキシ

3ープテンー1ーイルなどを意味する。

一般式(I)の化合物は、以下の方法により製造される。

(1) R 3が水業原子を示し、Zが一OR4基を示す化 合物、すなわち、一般式

(式中、R¹,R²かよびR⁴は前配と同義である。)で表わされる化合をまたはその互変異性体である一般式

(式中、R¹,R²かよびR⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物の場合:

テアリルなどを、アラルキルは置換基として低級・1字が

アルキル芸、低級アルコキシ芸、ハロゲン原子(塩素、臭葉またはヨタ素など)またはニトロを有 していてもよいペンジル、フェネチルまたはフェ ニルプロピルなどを、低級アルコキシアルキルは メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシブチ ル、エトキシメチル、エトキシプチル、プロポキ シメチル、プロポキシエチル、イソプロポキシブ チルまたはプトキシプチルなどを、

ー(CB2)n で表わされる基は2。
3ーエポキシブロビル、1ーまたは3ーテトラヒドロフリル、テトラヒドロフルフリル、2ーまたは4ーテトラヒドロピラニル、3ー(1ーテトラビドロピラニル)プロビルまたは4ー(2ーテトラヒドロフリル)プチルなどを、低級アルケニルはピニル、アリル、2ープチンー1ーイルまたは

一般式

$$0 = \begin{pmatrix} R^1 \\ R^2 \end{pmatrix} \qquad CE = \begin{pmatrix} COOR^4 \\ COOR^4 \end{pmatrix}$$

(式中、R¹,R²かよびR⁴は前配と関義である。)で表わされる化合物を無溶媒または好ましくは不否性溶媒中150~300で、好ましくは180~260でで加熱閉環することにより得られる。

不括性溶媒としては、鉱油、フタル酸ジェチル、ジベンジルエーテル、ジフエニルエーテル、ジフエニルと
エニルまたはジフエニルエーテルとジフエニルと
の混合物(登録商標 サーム8)などが用いら
れる。

出発物質である一般式(Ⅱ)の化合物は、一般

式

$$0 = \left(\begin{array}{c} R^2 \\ N \\ R^3 \end{array}\right)$$

(式中、R2かよびR3は前配と両義である。) で表わされる化合物と一般式

(式中、R 4 は前配と同義であり、R 5 は低級アルキル基を示す。)

で表わされる化合物とを反応させることにより製 炎させる。

反応は、一般式(Ⅱ)かよび(F)の化合物を がましくはそれぞれ等モルずつ用いて適当な水后 性路媒(ペンセン、トルエン、キシレン、メタノ ール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラ ン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチ

は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または
-(CH2)m (mかよびnは前配と同
表である)で表わされる基を、では水酸基または
--OR4基(R 4 は前配と関係である)を示す。)
で表わされる化合物の場合:

一般式
$$0 = \sqrt{\frac{R}{N}} \frac{1}{R^2} \qquad \qquad Coz$$

〔式中、R¹、R²かよびがは前配と同義である) で表わされる化合物またはその互変異性体である

$$0 = \begin{pmatrix} R^1 & OH & \\ R^2 & OH & \\ R^2 & & & \end{pmatrix}$$

(式中、 R^{-1} , R^{-2} かよび Zは前記と同義である。)

ルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドなど)の存在下または無路搬下に室温から!50℃、好ましくは90~!30℃で加熱することにより得られる。

このようにして得られた一般式(I) の化合物 は単盤精製することなく、連続して次の加熱閉構 工程に用いることもできる。

(2) R 3 が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または
- (CH₂) n で表わされる基を示し、
2 が水酸基または- OR 4基を示す化合物、すなわ

$$0 = \begin{pmatrix} R^1 & 0 & 0 \\ N & 0 & 0 \\ R^2 & R^{3'} & (Ib) \end{pmatrix}$$

〔丈中、 R ¹ および R ² は前紀と同義であり、R³

で表わされる化合物と一般式

$$1 \quad 3 - x \tag{1}$$

「式中、R 3 は前記と同義であり、X は反応活性

な原子または基(塩素、臭素、またはヨウ素など

のハロゲン原子、メシルオキシ、ペンセンスルホ

ニルオキシまたはトシルオキシなどのスルホニル

オキシ基または-08020R3 基を示す。〕

反応は過当な密集(水、メタノール、エタノール、ブタノール、ペンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドなど)中またはそれらの混合密集中、有利には脱酸剤(水酸化ナトリクム、水酸化カリウム、炭酸ナトリタム、炭酸カリクム、炭酸水素ナトリタム、炭酸水素カリクム、水素化ナトリクム、ナトリクムメトキサイド、ナトリクムエトキサイド、

指出证据—50197(4

カリクムプトキサイド、トリエチルアミンまたは ピリジンなど)の存在下、30~120℃で、必 要であれば耐圧装置を用いて進行する。

出発物質の一般式(Ib)または(IB)の化合物は、2が一OR4基を示す場合は方法(I)により、また2が水酸基を示す場合は後述する方法(3)によりそれぞれ製造される。

(3) 2 が水酸基を示す化合物、すなわち、一般式

(式中、R¹,R²かよびR³は前配と開義である。)

で表わされる化合物の場合:

れる。

(4)一般式(Ia)の化合物は、方法(1)または方法(2)により製造されるが、さらに一般式(Ia)の化合物と一般式(Ia)の化合物と一般式

$$R \leftarrow OH$$
 (N)

(式中、R4は前記と回義である。)

で表わされる化合物またはその水酸基化かける反応性誘導体と常法化よつて反応させることによって でも製造される。

(5)2がヒドロキシアミノ基を示す化合物、すなわち、一般式

(式中、R¹,R²かよびR³は前配と同義である。)

(玄中、R¹,R²,R³かよびR⁴は前記と開 表である。)

で表わされる化合物を加水分解反応化付するとに より製造される。

反応は、水単独または水かまびメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドとの混合溶解中無機酸(塩酸、硫酸またはリン酸など)またはアルカリ(水酸化ナトリクム、水酸化カリクム、炭酸ナトリウム、炭酸カリクム、炭酸水素ナトリクムまたは炭酸水素カリタムなど)を用いて、50~150で、好ましくは100で付近で進行する。出発物質の一般式(Id)の化合物のうち、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により、R3が水素原子の化合物は方法(I)により製造さ

で表わされる化合物の場合:

一般式(I o)の化合物かよびそのカルボキシ ル基化かける反応性酵導体(一般式(I d)で表 わされる化合物も含む)とヒドロキシルアミンと を反応させることにより得られる。

一般式(Id)の化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、化合物(Id)を適当な不活性溶解
(メタノール、エタノール、プタノール、アセト
ン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ペンゼン、トルエン、キシレン、ジノチルホルムアミド、ジノチルアセトアミドまたはビリジンなど)中また
はそれらの混合溶解中に溶かした溶液に、一20
~150℃で、ヒドロキシルアミン塩酸塩かよびアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキサイド、カリクムノトキサイド、カリウムメトキサイド、サウムメトキサイド、カリウムメトキサイド、サウムメトトリウムをど)から、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど)から、

46 1 3-5 61 97 (5)

直当な溶媒(水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキサイドまたはピリジンなど、好ましくはメタノール)中またはそれらの混合溶媒中、10~60でにて調整したヒドロキシルアミン溶液を加えることにより進行する。

以上のようにして得られる一般式(I)の化合物は、所望により無機酸(塩酸、硫酸、臭化水素酸 ** たは硝酸など)または有機酸(シュウ酸、マレイン酸、フマール酸、クエン酸、メタンスルホン酸またはカートルエンスルホン酸など)と処理することにより酸付加塩となしうるし、また、スが水酸基かよびヒドロキシアミノ基である化合物は、常法によりそれぞれアルカリ金属(ナトリウム、カリウムまたはリチウムなど)塩かよびアル

カリ土類金属(カルシウムまたはマグネシウムなど)塩となしうる。

本発明の化合物(I)かよびその医薬的に許容 しうる塩は抗菌作用を有し、かよびマウス白血卵 (エー1210)、吉田肉種またはエールリツヒ度 水筋などにすぐれた効果を示し、抗菌剤または制 癌剤として有用である。

本発明の化合物(I)かよびその医薬的に許容しうる塩を医薬として用いる場合、それ自体または適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カブセル剤、注射剤などの形態で、経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、化合物によつても異なるが、経口投与の場合通常的人1日あたり、300~300甲程度である。

学到证

以下、実施例により本発明をより詳細に説明する。

实施例上

ヨー(1、3ージメチルー1、2ージヒドロー2ーオキソー5ーペンズイミダソリル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエスチル1、5gを240℃に加熱したサーム8(登録商標、新日鉄化学製)90㎡に投入する。30分間245℃で加熱機学後、室温まで冷却し結晶を摂取してメタノールで充分売り。ジメチルホルムアミドで再始品すると、黄褐色結晶の1、3ージメチルー1、2、5、8ーチトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ[4、5ーg]キノリンー1ーカルポン酸エチルエステルが得られる。酸点320℃以上。

模様気共鳴スペクトル(180mm2 , 卵酸中)
1.60ppm(3m) トリプレット .

- 3.75ppm(6H) ダブレット
- 4.73ppm(2H) カルテット
- 1.86 ppm(1E) シングレット
- 8.18ppm(1H) シングレット
- 9.28ppm(1H) グブレント

赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム錠)

- 1728 a^{-1} > c = 0 (エステル部)
- $1720 \, \text{cm}^{-1}$ > c = 0 (\oplus)

同様にして次の化合物が待られる。

输出部53-501973

◎日一(1ーペンジルー1、3ージヒドロー1ー オキソー5ーペンズイミダゾリル)アミノメチレ ンマロン酸ジエチルエステルから、1ーペンジルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオ キソイミダゾ(4、5ーg)キノリンー1ーカル ポン酸エチルエステル 酸点292~295℃(分解)

⑥ N − (1 , 2 − ジヒドロー 2 − オキソー 5 − ペンズイミダソリル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルから、1 , 2 , 5 , 8 − テトラヒドロー2 , 8 − ジオキソイミダゾ [4 , 5 − g]キノリンー1 − カルボン酸エチルエステル 融点32

実施例 1

5-アミソー1、3-ブチルー1、2-ジヒド ロー2-オキソベンズイミダゾール23gかよび

使酸ナトリタム26.5 g、ヨタ化エナル46.8 g
かよびジノナルホルムアミド600gの配合液を
85℃で1時間加熱機構し、さらに120℃で3
時間加熱する。反応終了後、熱時が過して不容物
を除去し、が液を半分まで減圧機縮する。20℃
まで冷却してから木水24に投入し結晶をよく砕
きが取する。水洗後エタノールで再結晶すると、
淡黄色の1,3ージメチルー5ーエチルー1,2
、5,8ーテトラヒドロー2,8ージオキソイミ
メソ(4,5ーg]キノリンー1ーカルポン酸エナルエステルが得られる。触点231~234℃

エトキシメチレンマロン酸ジェチルエスチル2 1. 6 gを130℃で3時間加熱後、剛生したエタノ ールを減圧下に留去する。

生成した褐色油状物質を、240℃に加熱したサーム8(登録商標、新日鉄化学製)に投入し、30分間245℃で加熱機拌する。

析出した結晶を室温まで冷却した後、戸取し、メタノールで洗つて洗浄すると、黄褐色結晶の1。3ージブチルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ(4、5ーg)キノリンー1ーカルボン酸エチルエステルが得られる。
触点268~271で(分解)

实施例 3

1 . 3 - ジメチル-1 . 2 . 5 . 8 - テトラヒ ドロー2 . 8 - ジオキソイミダソ[4 . 5 - g] キノリン-1-カルポン酸エチルエステル 6 0 g

化多。被推了一个一个

阿様にして、以下の化合物が得られる。

◎5-アリルー1、3-ジメチルー1、2、5、
 8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソに
 4、5-g3キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル 酌点230~232で(エタノールから)
 ◎1、3-ジメチルー5ー(2-エトキシエチル)ー1、2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾに4、5-g3キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル 配点231~232で(エタノールから)

◎1、3ージノナルー5ーイソプロビルー1、2 、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミ ゲゾ[4、5ーβ]キノリンー1ーカルボン除エ チルエステル

实施例 4

_. .

-以下余白-

プラテルホルムアミドリー2、8ージオキソイミダゾ[4、5ーg]キノリンー1ーカーカールボン酸エテルエステル6.0gを騒而し、10でで水楽化ナトリウム1.1gを一度に加える。室温で1時間横摔後、温度を徐々に上げ、90でで活動で1時間横摔後、温度を徐々に上げ、90でにてテトラヒドロフルプロマイド5.0gを加え、室間にて10時間横摔する。別生する臭化ナトリウムをが去し、炉液を液圧下に萎縮し、得られた結晶を水でよく洗う。エタノールから再結晶すると、1、3ージメチルー5ーエチルー1、2、5、8ーテトラヒドロフルフリルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ[4、5ー徳]キノリンー1ーカルボン酸エテルエステル

隣様にして、次の化合物が得られる。

が得られる。酸点109~111t

② 5 -ペンジルー1、3 -ジメチルー1、2、5
、8 -チトラヒドロー2、8 -ジオキソイミダソ

〔 4、5 - 8) キノリンー1 - カルボン酸エチル
エステル、酸点239~241で(エタノールか

5)

◎1・3-ジベンジルー5-エチルー1・2・5
 ・8ーテトラヒドロー2・8ージオキソイミダゾ
 〔4・5ー8〕キノリンー7ーカルボン酸エチルエステル 酸点200~203で(エタノールか
 6)

◎1、3~ジメチルー5~(2、3~エポキシブ ロビル)~1、2、5、8~チトラヒドロ~2、 8~ジオキソイミダゾ(4、5~g)キノリン~ 7~カルボン酸エチルエステル

实施例 6

实施例5

1、3 ージプチルー1、2、5、8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダゾ(4、5 ー8]
キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル11.5

g、炭酸カリウム9.4g、ヨタ化エチル 8.4g、
ジメチルホルムアミド115 ピかよび水11.5 ピ
の混合溶液を85 ℃に3時間、105 ℃で2時間加熱性を行なう。反応終了後、溶解を減圧下に留去する。表つた粥状物質を充分冷却した後、水水300 ピに投入し、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシタムで乾燥後、減圧下に濃縮乾弱し、得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶すると、1、3ージプチルー5ーエチルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ[4、5ー8]キノリンー1ーカルボン酸エチルエステルが得られる。 触点157~154 ℃

1、2、5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキ
ソイミダゾに4、5-g]キノリン-7-カルボ
ン酸エチルエステル10gを10%水酸化ナトリ
クム水溶液300世に懸濁し3時間遺流する。熱
時、不溶物を戸去し、冷後塩酸で酸性にして折出
する結晶を戸取する。充分に水洗後乾燥し、ジノチルホルムアミドから再結すると、1、2、5、2字頭で
8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾに
4、5-g]キノリン-7-カルボン酸が待られ

同様にして次の化合物が得られる。

る。酸点320℃以上。

◎1、3-ジメチルー1、2、5、8ーテトラヒ ドロー2、8ージオキソイミダゾ[4.5-g] キノリンー1ーカルボン酸 酸点320で以上(ジノチルホルムアミドから)

Ø1.3-ジ/ナル-5-エナル-1.1.5.

◎1,3-ジノチルー5-(2-エトキシエチル)-1,2,5,4-テトラヒドロー2,8-ジ 4,5-g3キノリン・1-カルボン酸 配点 オキソイミダゾし4.5 一g] キノリンー1 ーカ 320七以上(ジメチルホルムアミドから) 被磁気共鳴スペクトル(100MH2。トリフルオロ ムアミドから) 郡酸中) 1.60 ppm (3 H) トリプレット ◎ 5 ーペンジルーⅠ、3 ージメチルーⅠ、2、5 . 1 ーテトラヒドロー1 . 8 ージオキソイミダゾ → 1.84 ppm (3 H) トリプレット 〔Ⅰ,5-g〕キノリン−1-カルポン酸 酸点 117ppm (6日) ダブレット 290~291 ℃(分解)(ジメチルホルムアミ 4.72 ppm (2H) カルテット ドから) . 5.00 ppm (2H) カルテント 7.90 ppm (i B) シングレフト ルーL.1.5.8-チトラヒドロー1,8-ジ . & 3 8 ppm (1 H) シングレフト 9.29 ppm (I H) シングレフト オキソイミダゾに4.5 -e3キノリン-1-カ ルポン数 融点120℃以上(ジメチルホルムア 赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム錠) 1724㎝-1 > C = O (エステル部) ミドから) 「 ↓ 、5 −g] キノリンー1−カルポン酸 161~163で(ジメチルホルムアミドから) ◎1、3ージノチルー5ー(2ーテトラヒドロビ ©1.3-ジブチル-5-エチル-1.2.5; フニルメチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ 8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダソ[ー2.8-ジオキソイミダゾC4.5-gコキノ 4 .5 - g] キノリンー1 - カルボン酸 融点 リンー1ーカルポン酸 ◎ 1 . 3 -ジノチルー 5 - (2 . 4 -ジクロロベ 202~205℃(エタノールから) ◎1・3ージメチルー5ー(2・3ーエポキシブ ンジル)ー1・2,#5・8ーテトラヒドロー2・ ロピル)-1 。2 。5 。8 -テトラヒドロー2 。 8 -ジオキソイミグソしず、5 -g]キノリンー 8 - ジオキソイミグゾに 4 . 5 - g]キノリンー 1ーカルポン酸 ◎1.3-ジメチル-5-(4~=トロペンジル 1ーカルポン酸 ◎ 1 . 3 ージメチルー5 ー(3ーテトラヒドロフ) ー 1 、 2 、 5 、 8 ーテトラヒドロー 2 、 8 ージ オキソイミダゾし4.5~g′〕キノリン-1-カ リル)-1,2,5,8-テトラヒドロー2,8 ージオキソイミダゾしょ、5 - g]キノリンー1 ルポン餃 ◎5 - (4 - クロロペンジル) - i、1 -ジメチ ーカルボン酸

. 7

ルー1、2、5,#8ーテトラヒドロー2、8ージ 日本部の

◎ 1 . 3 - ジノチルー 5 - (2 - テトラヒドロビ

オキソイミダゾ[4 、5 - g]キノリンー1 - カルボン酸

◎ 5 - (3 、4 - ジメトキシベンジル) - 1 、3 - ジメチルー1 、1 、5 、8 - テトラヒドロー 2 ・8 - ジオキソイミダゾ[4 、5 - g] キノリン - 7 - カルボン敵

◎1、3-ジメチルー5-(4-メチルペンジル)
 -1、2、5、8-チトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ[4、5-g]キノリンー7-カルボン酸

◎1、3-ジメチルー5-ビニルー1、2、5、
 8-チトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(
 1、5-g]キノリンー1-カルボン酸

◎1.3-ジメチルー5-イソプロビルー1.1.5.8-テトラヒドロー2.8-ジオキソイミがゾ〔4.5-æ〕キノリンー1-カルボン敷

イミダゾ[4、S-g]キノリン-7-カルポン 酸

◎1.3ージメチルー5ー(2-エチルヘキシル)ー1.2.5.8ーテトラヒドロー2.8ージオキソイミダゾ[4.5ーg]キノリンー1ーカルボン酸

8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ
 (4、5ーg] キノリンー1ーカルボン酸
 ①1、3ージノチルー5ーへキサデシルー1、2
 ・5、8ーテトラヒドロー1、8ージオキソイミダゾ(4、5ーg] キノリンー1ーカルボン酸
 ②1、3ージノチルー5ーステアリルー1、2。

利用では3-50197(3)

② 5 - ブチルー1、3 - ジメチルー1、2、5、

8 - テトラヒドロー2、8 - ジオキソイミダゾに

4、5 - g] キノリンー1 - カルボン酸

◎1、3-ジメチルー5-エトキシノチルー1、
 2、5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ (4、5-8)キノリンー1-カルボン酸
 ◎5-(2-ノトキシエチル)-1、3-ジノチルー1、2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ (4、5-8)キノリンー1-カ

⑤ 5 ー (2 ープトキシエチル)ー1。3 ージメチルー1。2、5、8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダゾ[4、5 ー g]キノリンー1ーカルボン放

◎5 - (2-ブテニル)-1、3-ジノチル-1,2,5,1-テトクヒドロ-2、1-ジオキツ

5 . 8 ーテトラヒドロー2 . 8 ージオキソイミダ ソ[4.5 - g]キノリンー1 ーカルポン酸 - 以下余白-

おり : (13)--50197.10

客监例:

1 、3 ージノチルー1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダゾ [4 ・5 ー g]
キノリンー7 ーカルボン酸 4 8 gを 6 %水酸化ナトリウム水溶液 4 0 ៧に溶かし、撹拌しながら80でにてジメチル硫酸 4 4 gをゆつくり高下する。水酸化ナトリウム 1.6 gを加え、さらにジノチル硫酸 4 4 gを適下する。とれをさらに 2 回線り返し、冷後成色灰を加えて戸過する。戸液を塩酸酸性にして折出する結晶を戸取する。水でよく洗浄後、乾燥し、ジメチルホルムアミドから再結晶すると、1、3、5 ートリノチルー1、2、5、8
ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダブ(4.5ーg]キノリンー1 ーカルボン酸が得られる。

实施例 8

融点320で以上

ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダゾC 45
ー 8] キノリンー7 ーカルボン酸 3 0 g かよび水
酸化カリウム 0.5 6 g を水 1 0 0 世に密解する。
滅圧下に水を留去し得られたカリウム塩結晶を 1
5 0 ℃ / 0.1 mmHg で減圧乾燥する。これをジメチルスルホキサイド 5 0 号に懸備し、炭酸水業カリウム 1 0 0 号かよびメトキシエチルクロライド
2 0 g を加えて 1 1 0 ℃で 3時間加熱撹拌する。
待られた透明液を 1 0 ℃に冷却し氷水 2 0 0 世に
投入する。析出する結晶を炉取し、水洗後、乾燥し、ジオキサンから再結晶すると、無色の1 、3
ージメチルー5 ーエチルー1 ・2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダゾ (4 、5 ~ g) キノリンー7 ーカルボン酸 2 ーメトキシエチルエステルが得られる。検点 1 6 6 ~ 1 6 9 ℃

同様にして次の化合物が得られる。

一2、8ージオキソイミダゾ〔4、5ーg〕キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル28gを4

%水酸化ナトリウム50 mlと3時間加熱選続する。
得られた溶液に80℃でジェチル硫酸1.9gを摘下する。さらに4%水酸化ナトリウム15mlを加え、ジェチル硫酸1.9gを描下する。これをさらに2回繰り返した後、脱色炭を加え炉潤する。炉液を冷後、塩酸酸性にして折出する結晶を炉取し、低燥する。メチルセルソルブから再結晶すると、1ーペンジルー3、5ージェチルー1、2、5、1mlのアトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ〔4、5ーg〕キノリンー1ーカルボン酸が得られる。

实施例

1,3-ジノチルー5-エチルー1,2,5,8

③ 1・3ージメチルー5ーエチルー1・2・5・8ーテトラヒドロー2・8ージオキソイミダソ(4・5ーg]キノリンー1ーカルボン酸メチルエステル 融点265~267で(メタノールから)
 ⑤ 1・3ージメチルー5ーエチルー1・2・5・8ーテトラヒドロー2・8ージオキソイミタソ(4・5ーg]キノリンー1ーカルボン酸テトラヒドロフルフリルエステル 融点156~159で(ジオキサンーペンセンから)

③ 1、3ージメチルー5ーエチルー1、2、5、
 8ーテトラヒドロー2、8ージオキゾイミダソ(
 4、5ーg]キノリンー1ーカルポン酸プエニルエステル

◎ 1、3-ジメチル-5-エチル-1、1、5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(4、5-g]キノリン-1-カルボン酸 4-=ト

回 1,3ージメチルー5ーエチルー1,2,5, 4,5~g〕キノリン-1-カルポン酸ペンジル エステル

 ○ 1 , 3 - ジメナル - 5 - エナル - 1 , 2 , 5 , 4.S-g]キノリンー1-カルポン酸2.3-エポキシブロビルエステル

ステル

回 1、3-ジメチルー5ーエチルー1、2、5、 4.5 −g]キノリンー1 −カルポン酸アリルエ

キシルアミンのメタノール密液を攪拌しながらゆ つくり商下する。商下後、品度を徐々に上げてい くとも0℃位で溶液は一度透明になり、ただちに 結晶が析出してくる。60℃に3時間機拌した後、 10でまで冷却して、結晶を摂取する。メダノー ルでよく洗つた谷、氷水に投入し酢酸酸性とする。 と、ヒドロキサム酸が析出する。これを炉取しメ タノールで洗浄後、乾燥する。ジメチルホルムア ミドから再結晶すると、無色の1,1-ジメチル ー\$ーエチルー1 , 2 , 5 . 8 ーテトラヒドロー 2 . 8 - ジオキソイミダン(4 . 5 - g] キノリ ンー1ーヒドロキサム酸が得られる。酸点152 ~ 2 5 3 ℃ (分解)

同様化して次の化合物が得られる。

 □ 1 . 3 - ジメチル - 5 - アリル - 1 . 2 . 5 . まーテトラヒドロー1,まージオキソイミダゾビ

◎ 1,1-ジメチルー1,2,5,1-テトラ ヒドロース・1ージオキソイミダゾに6、5ーg]キノリンー1ーカルポン酸2ーテトラヒドロピ ラニルメチルエステル

ヒドロキシルアミン塩酸塩11gをメタノール 50世代岩解し10七以下に冷却してこれに水酸 化カリクム&SBをメグノール100世代啓かし た冷容液をゆつくり晒下する。副生する塩化カリ ウムを戸去してヒドロキシルアミンのノタノール 潜板を開製する。1,3-ジメチル-5-エチル ーし・2 、5 、8 ーテトラヒドロー 2 、8 ージオ キソイミダゾ(I , 5 - g] キノリンー1 - カル ポン酸エチルエステルして1gをメタノール15 0 世に懸めし、20℃以下で先に関製したヒドロ

- 1 、3 ージメチル・1 、2 、5 、8 ーテトラ ヒドロー2 . まージオキソイミダゾじ 4 . 5 ~ g]キノリンー1ーヒドロキサム酸

 ○ 1 . 3 - ジノチル - 5 - ビニル - 1 . 2 . 5 . 8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ[4 . 5 一g] キノリンー 7 ーヒドロキサム飯

⑤ 5-ブチルー1、3-ジメチルー1、2、5、 8 -テトラヒドロー2 、8 -ジオキソイミダソ[4.5-83ギノリンーブーヒドロキサム酸

 ∅ 1.3.5 - トリノチル-1.2.5.8 --テトラヒドロー2、8 -ジオキソイミダソ [4.5] 一8】キノリンー1ーヒドロキテム般。

◎ 5-イソプチルー1、3-ジメチルー1.2、 5 , 8 ーテトラヒドロー1 , 8 ニジオキソイミダ ソじ 4 . 5 - 8]キノリンー1 -ヒドロキサム酸

::: ;

2,5,8-テトラヒドロー2,8-ジオキソイミダ ソし 4 . 5 - g]キノリンー1 - ヒドロキサム般 ◎ 1、3-ジメチルー5ー(2-ブトキシエチ ル) - 1 、 2 、 5 、 8 ーテトラヒドロー 2 、 8 ー ジオキソイミダゾじょ , 5 ーg] キノリンー1ー ヒドロキサム酸

- ⑥ 1、3-ジメチルー5ー(2-メトキシエチ ル)ー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ー ジオキソイミダゾ(4 . 5 - g]キノリンー1ー ヒドロキサム酸
- ピラニル) - 1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー 28 ージオキソイミダゾ〔4.5 -g]キノリンー1 ーヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジメチルー5ーテトラヒドロフルフ

 $2r_{1}+\cdots +$

キソイミダゾじょ , 5 ~ g] キノリンー 7 ~ ヒド

- 4 , 5 mg]キノリンー7ーヒドロキサム酸
- ◎ 1.3.5-トリエチル-1.2.5.8-テトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ〔4.5 ~8〕キノリンー1ーヒドロキサム酸
- ◎ 1.3-ジェチルー5ー(2ーテトラヒドロ フリル)-1 . 2 . 5 . 8 -テトラヒドロー 2 . 8 ージオキソイミグソー[4 . 5 -g]キノリンー 7ーヒドロキサム酸
- 8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダソ(4 . 5 - 8] キノリンー1 -ヒドロキサム酸

ー1,2,5.8ーテトラヒドロー2,8ージオ キソイミダゾじょ , 5 - g)キノリンー1ーヒド ロヤサム絵

- ピラニルメチル) ー1 、2 , 5 , 8 ーテトラヒド ロー2,8-ジオキソイミダゾ〔(.5-g〕キ
- 5ーペンジルート、3ージメチルー1,2, 5.8ーテトラヒドロー2,8ージオキソイミダ ソしょ . 5 -g]キノリン-1-ヒドロキサム酸 ◎ 5-(2,4-ジクロロペンジル)-1,3 ・ージメチルー1,2,5,8-テトラヒドロー28 ージオキソイミダゾ[4 , 5 - g]キノリンー 7
- ◎ 1,3-ジメチルー5(2-ニトロペンジル)
- 1.3-ジプチルー1,2,5.8ーテトラ]キノリンー1ーヒドロギサム酸
- \bigcirc 1,3- \bigcirc x+ ν -5- \neq + ν -1,2,5, \bigcirc 1,3- \bigcirc 2,7+ ν -5-x+ ν -1,2, 8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾビ 、 5、8ーテトラヒドロー2、8ージオ年ソイミダ ソ[1 , 5 - 8]キノリンー1 -ヒドロキサム酸
 - の 1、3-ジベンジル-5-メチル- 1、2、 5 . 8 -テトラヒドロー2 . 8 -ジオキソイミダ ソ[1,5-8]キノリンーフーヒドロキサム酸
 - ◎ 1,3-ジベンジルー5-エチルー1,2, 5,8-テトラヒドロー2,8-ジオキソイミダ ゾ[4,5-8]キノリンー1ーヒドロキサム酸
 - ◎ 5-(1-ブテニル)-1.1-ジノチル-
 - 1 . 2 . 5 . 8 ーテトラヒドロー 2 . 8 ージオキ ソイミダンじょ・5 -g]キノリン-7-ヒドロ

キサム酸

-1038-

彩图真图3-50197(13)

補 正二萬(解於)

昭和52年10月24日

ル) ー 1 、 2 、 5 、 4 ーテトラヒドロー 2 、 8 ー ジオキソイミダゾじょ 5 ~g 3 キノリンー 7 ~ ヒドロキサム酸

| 1 , 3 ージメチルー 5 ーオクチルーし , 2 , ソ(4 , 5.-g]キノリンー1ーヒドロキサム酸

ゾ[i 、5~g]キノリンー1~ヒドロキサム紋

ミダゾ(も・5ーg)キノリン~1 -ヒドロキサム酸 代理人 弁理士 高官被

1. 事件の表示 昭和 51 年特許願第 123626号

2. 発明の名称 イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

事件とい関係 特許出願人 大阪市東区平野町 3 丁目35番地 吉富製薬株式会社 (6 7 2)

4. 代 理

{E 大阪市東区平野町 3 丁自35番地

吉富製築株式会社内

代表者 田 坂 元 祐



5. 補正の対象

15

明細書の発明の詳細に説明の棚

& 補正の内容

·

(1)第 2 1ページ下から 2 行の「チルエステル」の 後に「融点288~290で」を挿入する。

(2)年24ページ下から2行と末行の間に以下の記 載を挿入する。

「 ⑩ 5 - エチルー1 , 3 - ジメチルー1 , 2 , 5 , まーテトラヒドロー1,まージオキソイミダゾ[4 , 5 一g]キノリンー1ーカルポン酸エチルエ . ステル 融点 | 9 1 ~ 2 8 1 で

@1.1-21+N-5-オクチル-1,1,5 , まーテトラヒドロー2 , 8 - ジオキソイミダゾ 〔 4 · 5 - g]キノリンー1 - カルポン酸エチル エステル 融点161~165℃

, 2 , 5 , 8 - F ト ラ ヒ ド ロ **- 2 , 8 -** ジ オ キ ソ

◎5-(1-ブデニル)-1,3-ジメチル-1

イミダゾじも 15ーg]キノリンー1ーカルボン

◎1,3-ジメチルー5-ステアリルー1,2, 5,8ーチトラヒドロー2、8ージオキソイミダ ゾしも,5~83キノリン-1-カルボン酸エチ ルエステル 融点149~151℃

◎1,3,5-トリノナル-1,2,5,8-テ トラヒドロー2.8-ジオキソイミダゾC4.5 - 8]キノリン-1-カルポン酸エチルエステル 融点219~282で

◎1.3-ジメチルー5-(2-メチルアリル) -1,2,5,8ーチトラヒドロー2,8ージオ キソイミダゾじ もっちーぉ 3 キノリンー 1 ーカル ボン数エチルエステル 融点 2 2 8 ~ 2 3 6 で ◎1,3-ジメチルー5-(1-メチルアリル)

ー」・2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオ

系品点: C3--50197(14)

キソイミダソ(4 , 5 - g) キノリン-1-カル
ポン酸エチルエステル 酸点 | 8 4 ~ | 8 7 ℃
② 5 - (4 - クロロペンジル) - 1 , 3 - ジメチ
ルー1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー2 , 8 - ジ
オキソイミダソ(4 , 5 - g) キノリンー1 ー カ
ルポン酸エチルエステル 酸点 | 2 0 ~ | 2 3 ℃
③ 5 - (2 - エチルヘキシル) - 1 , 3 - ジメチ
ルー1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジ
オキソイミダソ[4 , 5 - g] キノリン- 7 - カ
ルポン酸エチルエステル 酸点 | 6 0.5 ~ | 6 2
5 ℃

(3)第30ページ2行の「ルメン酸」の後に「酸点 326~321℃(分解)」を挿入する。

(4)密30ページ下から 4 行の「4 ,5 - g] キノリン - 7 - カルボン酸」の後に「融点320 で以上」を挿入する。

(II) 第 4 1 ページ 1 0 行の「 4 , 5 - g] キノリン - 7 - ヒドロキサム酸 」の後に「酸点 2 4 6 ~ 2 4 9 で (分解) 」を挿入する。

12第43ページ11行と12行の間に「融点24 9~252で(分解)」を挿入する。

13第45ページ末行の「キサム酸」の後に「酸点 249~252で(分解)」を挿入する。

19年46ページ4行の「ヒドロキサム酸」の後に 「融点238~241で(分解)」を挿入する。 19年46ページ7行と8行の間に「融点217~ 219で(分解)」を挿入する。

08第46ページ下から5行と4行の間に「融点1 ・58~162で」を挿入する。

の第46ページ下から2行と末行の間に以下の記載を挿入する。

「 ⑥ 1 . 3 ージメチルー 1 , 2 , 5 , 1 ーテトラヒ

(5)第31ページ3行の『4.5-g3キノリンー 1-カルポン酸」の後に「融点2.80~282で 」を挿入する。

(6)第32ページ2行の「酸」の後に「融点308 ~311℃(分解)」を挿入する。

(7)第32ページ 6 行の「ルポン酸」の後に「酸点 212~214 で」を挿入する。

(8)第32ページ9行の「[4,5-g]キノリン -7-カルポン酸」の後に「酸点212~214 で」を挿入する。

(9)密 4 1 ページ 1 行の「 4 , 5 一 g] キノリンー
7 ーヒドロキサム砂 」の彼に「 酸点 2 4 6 ~ 2 4
...
9 で (分解) 」を挿入する。

が第4 1 ページ1行の「4 , 5 − g] キノリンー 1 − ヒドロキサム酸 」の後に「船点 1 4 9 ~ 1 5 1 ℃ (分解) 」を挿入する。

ドロー2、8ージオキソイミダゾ(4,5-g) キノリンー7ーヒドロキサム歌 融点343~3 46で(分解)

◎1.3-ジメチルー5-イソプロピルー1, 2
 ,5.8-テトラヒドロー2,8-ジオキソイミ
 ダゾ〔4,5-g〕キノリンー1-ヒドロキサム

酸 融点233~234で(分解)

 \odot 5 - フアルネシル - 1 , 3 - ジノチル - 1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロ − 2 , 8 - ジオキソイミ ダゾ(4 , 5 - g)キノリン - 1 - ヒドロキサム

歌 融点167~170℃

◎ 5 - グラニルー1、3 - ジメチルー1、2、5
 ・ & - テトラヒドロー2、8 - ジオキソイミダゾ
 〔 4、5 - g] キノリンー7 - ヒドロキサム砂
 融点186~196で

特息間53-50197(15)

手 続 補 正 書(自発)

昭和52年100月16日

プしも、5~23年ノリンー1~ヒドロキサム酸

5 . 1 - テトラヒドロー 2 . 1 - ジオキソイミダ

融点305~306で(分解)

◎ 5 - (4 - クロロベンジル) - 1 , 3 - ジメチルー1 , 2 , 5 , 8 - チトラヒドロー2 , 8 - ジオキソイミダゾ (4 , 5 - g] キノリンー 7 - ヒドロキサム酸 酸点196~199で(分解)

◎1・3ージメチルー5ー(2ーメチルアリル)
 −1・2・5・8ーチトラヒドロー2・8ージオキソイミダゾ(4・5ーg]キノリンー1ーヒドロキナム映 融点234~237で(分解)

1 - テトラヒドロー 2 · 8 - ジオキソイミダゾC 4 · 5 - g] キノリンー 1 - ヒドロキナム歌カリ クム 歌点 1 9 9 ~ 2 8 2 ℃ (分解)

Ø5-I+N-1,3-ジメチル-1,2,5,

以 上

特許庁 長官 無谷 善二 殿

- 1. 事件の表示 昭和 5.1 年特許願第 123626 号·
- 2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

事件:の関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町 8 丁目35番地

名 作 占 富 製 薬 株 式 会 社 代 表者 田 坂 元 祐

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目35番地

肯富製浆株式会社內

氏 名 弁理士 高 宮 城



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 袖正の内容

明細書(昭和52年10月24日付手統補正により補正されたもの)を以下の通り補正する。..

- (1) 前配袖正書第 2 ページ第 7 行の「エチル」を「プチル」に訂正する。
- (2) 阿第 1 ページ来行の「 5 ー ブロペニル 」を「5 ー (1 ー ブロペニル) 」に訂正する。

以上